

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 都築 一仁

論 文 題 目

Adverse Effect of Circadian Rhythm Disorder on Reparative

Angiogenesis in Hind Limb Ischemia

(サーカディアンリズム障害の下肢虚血における修復的血管新生
への悪影響)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

志 森 公 浩 


名古屋大学教授

委員

菅 波 孝 祥 

名古屋大学教授

委員

碓 氷 章 孝 

名古屋大学教授

指導教授

室 原 豊 明 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、サーカディアンリズム障害が下肢虚血モデルにおける修復的血管新生に対して与える影響について検討した。まず、全身レベルにて、環境誘導性時差ぼけ及び時計遺伝子欠損マウスモデルを用いたサーカディアンリズム障害での検討を行った。第1に、環境誘導性時差ぼけにより非虚血状態にて VEGF・SDF-1 という血管新生に関する液性因子の低下及び血中 EPC 動員率の低下が示した。第2に、下肢虚血モデルを用い時差ぼけにより、血流回復低下・血管新生密度低下を認めた。次に、局所レベルにて、Cry 遺伝子に着目、siRNA による抑制実験及び KL001 による促進実験を行い Cry 遺伝子発現と細胞増殖/細胞遊走/管腔形成/HOXC5 発現と正の、Wee1 発現と負の相関関係を認めた。以上サーカディアンリズム障害は修復的血管新生を阻害することが示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 血管新生においては、Vasculogenesis および Angiogenesis といった2つのメカニズムが介在することが知られている。本論文では、第1に全身レベルにおいて、血漿中 VEGF 濃度および EPC 血中動員率が通常飼育下マウスモデルにおいては相関した動態を示していることから、概日リズム障害により血中 VEGF 分泌の低下を介して EPC 血中動員率を低下させることによって Vasculogenesis を障害することを示した。第2に局所レベルにおいて、概日リズム障害により Cryptochrome 遺伝子の発現の低下を介して、細胞分裂周期の G2/M 間を阻害する Wee1 遺伝子発現増加により細胞増殖阻害を引き起こし、血管内皮細胞の遊走活性に関与する遺伝子の1つである HOXC5 遺伝子の発現低下により細胞遊走低下を引き起こすことにより Angiogenesis を障害することを示した。

2. ジェットラグモデルと通常飼育下モデルとの血中 VEGF 濃度を比較すると、下肢虚血モデル未作製時・通常飼育下モデルでは VEGF 濃度の日内変動をみとめるが、ジェットラグモデルでは日内変動が消失かつ有意差を持って低下した。下肢虚血作製時は両群で有意差はあるものの通常飼育下モデルの日内変動は消失した。また、下肢骨格筋内の VEGF 発現を検討するとジェットラグモデルでは、下肢虚血モデル未作製時には通常飼育下モデルと有意差はなく、ジェットラグモデル下肢虚血モデル作製時および Cry1/2 ダブルノックアウトモデル下肢虚血モデル作製/未作製ともに野生型マウスモデルと比較して、VEGF の発現が低下していることが示された。

3. 今回の実験では、ジェットラグモデルの肥満や代謝異常の影響については検討していない。しかしながら、文献では観察研究にてシフトワークや夜勤がインスリン抵抗性の増大・肥満・メタボリックシンドロームを来しやすいことが知られている。

本研究は、内因性血管新生を阻害する原因としてのサーカディアンリズム障害が存在するという知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するのに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	都築 一仁
試験担当者	主査	古森公浩	副査 ₁	菅波孝祥
	副査 ₂	碓氷章彦	指導教授	室原豊明
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 概日リズム障害が全身レベル・局所レベルでそれぞれに及ぼす影響のメカニズム及び両者の関係について 2. ジェットラグモデルとロックアウトモデルにおけるサイトカインの動態の違いについて 3. ジェットラグモデルにおける肥満や代謝異常の影響について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				